

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Zum Mechanismus des Hustens

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von

KURT WEISSER

von Basel

1953

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Zum Mechanismus des Hustens

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von

KURT WEISSER

von Basel

1953

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. med. Karl Bucher

Tag der Promotion: 22. November 1952



Sonderabdruck
Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta
Vol. 11, Fasc. 1, 1953

Beim Versuch, den Mechanismus des Hustens zu analysieren, wurde in letzter Zeit der tiefen Inspiration, welche dem Hustenstoß vorangeht, vermehrtes Interesse zuteil (4, 2). An sich scheint es ja leicht verständlich, daß der Thorax eine weit ausholende Inspiration benötigt, um kräftig expirieren zu können. Neben dieser rein mechanistischen Betrachtung besteht jedoch noch ein funktionelles Moment. So wird z. B. der Hustenanfall einer Katze – ausgelöst durch Einblasen eines Seifenpulvers in die Trachea – so lange unterbrochen, als man durch Verschuß der Trachea in expiratorischer Atemruhelage jegliche Inspiration verhindert. Dies könnte an der ungünstigen Stellung des Thorax für ein weiteres Expirieren liegen. Der Anfall wird aber auch dann unterbrochen, wenn man zusätzlich zum Trachealverschuß Luft in den Pleuraraum einströmen läßt, wenn also bei expiratorisch fixiertem Lungenvolumen eine inspiratorische Entfaltung des Thorax gewährt wird. Demnach scheint nicht die inspiratorische Erweiterung der Thoraxwand das Moment zu sein, das für den Husten besonders wichtig ist, sondern die inspiratorische Vergrößerung der Lunge (2).

Zur Erklärung dieses Befundes kann man grundsätzlich zwei Mechanismen in Betracht ziehen:

1. Trachealverschuß in expiratorischer Atemruhelage führt zu weitgehendem Sistieren der Luftbewegung in den Atemwegen. Damit wird aber auch das reizende Agens seine Lage auf der Schleimhaut nicht mehr wechseln können, eine Voraussetzung, die vielleicht für das Entstehen eines Hustenstoßes wichtig ist. Wir denken z. B. an die Möglichkeit, daß die Verhinderung der respiratorischen Reizbewegung auf der tracheobronchialen Schleimhaut dadurch zum Aufhören eines Hustenanfalles führen könnte, daß die rezeptiven Organe sich schnell an den Reiz adaptierten. Oder man könnte sich z. B. vorstellen, daß mit jeder Inspiration der Reiz sich nach der Peripherie etwas ausbreitet, und daß eine solche Reizausbreitung geradezu eine Voraussetzung für einen Hustenstoß wäre. Auch in diesem Fall müßte ein Trachealverschuß zur Coupierung des Hustenanfalls führen.

2. Nun könnte die Hustenhemmung aber auch darauf zurückzuführen

sein, daß die verhinderte Lungenvolumenvergrößerung Faktoren (hämodynamische, reflektorische u. a.) in sich birgt, welche für den expiratorischen Anteil des Hustenaktes unmittelbar von Bedeutung sind. *Bucher* und *Jacot* (2) denken hier in erster Linie an eine besondere Rolle der vagalen Dehnungsrezeptoren der Lunge.

Die vorliegende Arbeit soll zwischen den beiden formulierten Möglichkeiten unterscheiden.

Methode

Als Versuchstiere verwendeten wir 2–3 kg schwere Katzen in Barbituratnarkose («Pentothal» 0,03 g/kg + «Numal» 0,02 g/kg i.p.). Nach Einsetzen einer Trachealkanüle A am Hals (s. Abb. 1) wurden die Tiere künstlich beatmet und thorakotomiert. Die Trachea wurde in ihrem untersten Teil unter möglicher Schonung der Nn. phrenici, Nn. vagi und ihrer Äste freigelegt, die Kanülen B und C eingebunden und luftdicht durch die Thoraxwand nach außen geführt. Die weitere Beatmung erfolgte selbstverständlich durch Kanüle B. Das zwischen den Kanülen A und C gelegene Trachealstück war damit von der Atmung ausgeschaltet und ausschließlich als Ort der Reizapplikation vorgesehen. Nachdem die Operationswunde dicht verschlossen war, wurde der Pneumothorax bis auf wenige Milliliter abgesaugt; dann atmeten die Tiere wieder spontan. Der Pleuradruk (P_{pl}) und der Trachealinnendruck (P_{tr}) wurden fortlaufend registriert.

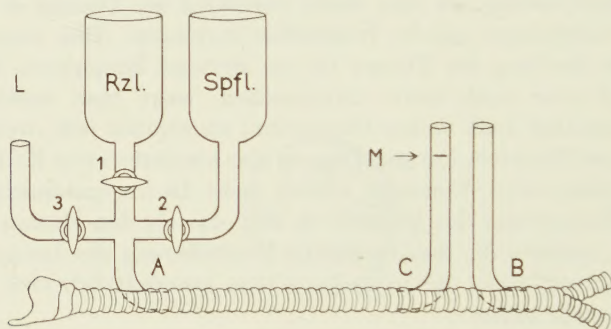


Abb. 1. Schema der Versuchsanordnung. Rzl. = Reizlösung; Spfl. = Spülflüssigkeit (physiol. Kochsalzlösung); L = Ansatz zur Belüftung des Trachealstückes. (Nähere Beschreibung siehe Text.)

Husten riefen wir dadurch hervor, daß wir die Reizflüssigkeit – es wurde eine 0,1–1%ige Lösung eines Seifenpulvers von 18–20° C verwendet – durch die Kanüle A in die Trachea einfließen ließen und den Hahn 1 verschlossen, sobald die Flüssigkeit in der Kanüle C erschienen und die Höhe einer an der Kanüle angebrachten Markierung (M) erreicht hatte. Die Schleimhaut des Trachealstückes stand dadurch in ihrer ganzen Ausdehnung mit der Reizflüssigkeit in Kontakt. Der auf diese Weise gesetzte Reiz war in seinen Eigenschaften (Konzentration der Lösung, Temperatur, Druck, Kontaktfläche) definiert und in gleicher Stärke reproduzierbar. Dies hatte den

weiteren, für unsere Fragestellung entscheidenden Vorteil, daß er weder durch die normale Atmungstätigkeit noch durch Husten alteriert werden konnte. Auch ein allfälliger Trachealverschluß konnte auf die Konstanz des Reizes keinen Einfluß haben. Durch entsprechende Umstellung der Hahnen konnte die Reizlösung leicht wieder entfernt werden. Das Trachealstück wurde daraufhin ausgespült und die Spülflüssigkeit schließlich durch eingeblasene Luft (Hahn 3) ersetzt. Dieser durch Seifenlösung erzeugte Reiz wird im folgenden als *Trachealreiz* bezeichnet.

In jedem Falle wurde zunächst durch einige Vorversuche die Konzentration der Seifenlösung ermittelt, welche eben noch imstande war, Husten auszulösen. Entstanden durch Trachealreiz Anfälle von regelmäßig aufeinanderfolgenden Hustenstößen, – dies war immer der Fall, wie wir zum besseren Verständnis unserer Methode vorwegnehmen möchten – so war das weitere Vorgehen folgendes (vgl. Abb. 2): Mit der ermittelten Lösung wurde ein Hustenanfall hervorgerufen. Die ersten 2–3 Hustenstöße ließ man spontan ablaufen. Dann wurden die Luftwege (Kanüle B!) verschlossen, und zwar in expiratorischer Atemruhelage. Der Verschluß wurde über 2–3 Atemzüge aufrecht erhalten und dann wieder freigegeben. Der Husten mußte jetzt in jedem Fall weitergehen, gleichgültig ob er während des Trachealverschlusses eventuell unterdrückt worden war oder nicht. Damit wurde sichergestellt, daß der Trachealreiz noch wirksam war. Nach einigen weiteren Hustenstößen wurde das Trachealstück gespült, somit der Reiz aufgehoben und der Hustenanfall beendet. 15 Minuten später wurde der Versuch wiederholt, dieses Mal aber der Trachealverschluß bei Inspirationsstellung des Thorax vorgenommen.

Anschließend wurden durch Einblasen von Seifenpulver (Lit. 4) durch die Kanüle B auf die Bifurcatio tracheae (Bezeichnung im weiteren: *Bifurkationsreiz*) in Intervallen von je 15 Minuten zwei weitere Hustenanfälle ausgelöst. In der oben beschriebenen Art wurden wiederum Trachealverschlüsse ausgeführt, bei einem Anfall in expiratorischer Atemruhelage, beim anderen in Inspirationsstellung des Thorax.

Der Husten wird an Hand des Druckverlaufes in der Pleura beurteilt. Er ist dadurch charakterisiert, daß zu Beginn der Expiration ein kurz-dauernder, positiver Druckstoß auftritt, der deutlich über den höchsten, während der normalen Expiration je erreichten positiven Druck hinausgeht. In Abb. 2 ist diese Druckspitze («H») gut erkennbar. Ihre Höhe über dem während der expiratorischen Atemruhe normalerweise bestehender Druckplateau kann als ein Maß für die Stärke des Hustens gelten.

Die Höhe dieses Druckplateaus weicht vom Normalen nicht ab, wenn die Trachea in expiratorischer Atemruhelage verschlossen wurde. Die Druckspitze darf daher in ihrer ganzen Höhe als Husten gewertet werden (siehe «Hv» in Abb. 2a). Wurde dagegen die Trachea in Inspirationsstellung des Thorax verschlossen, so ist die Hustenstärke etwas geringer, als es nach der Höhe der Druckspitze erscheinen mag. Denn hier laufen offenbar zwei drucksteigernde Momente gleichzeitig miteinander. Einerseits führt die im Sinne des Hustens modifizierte Expirationsbewegung des Thorax zu Drucksteigerung; andererseits kommt es auch ohnedies zu einer gewissen Erhöhung des Druckes (siehe «Th» in Abb. 2b), wenn durch den Trachealverschluß das Zurückgehen des Thorax in seine normale Ruhelage nicht gestattet wird. Da sich jedoch der erstgenannte drucksteigernde Vorgang viel schneller entwickelt als der zweite, dürfte die Messung der Druckspitze über dem normalen *expiratorischen* Druckplateau (siehe «Hv» in Abb. 2b), wie es vor und nach Trachealverschluß besteht, nur zu einer geringen Überwertung der effektiven Hustenstärke führen.

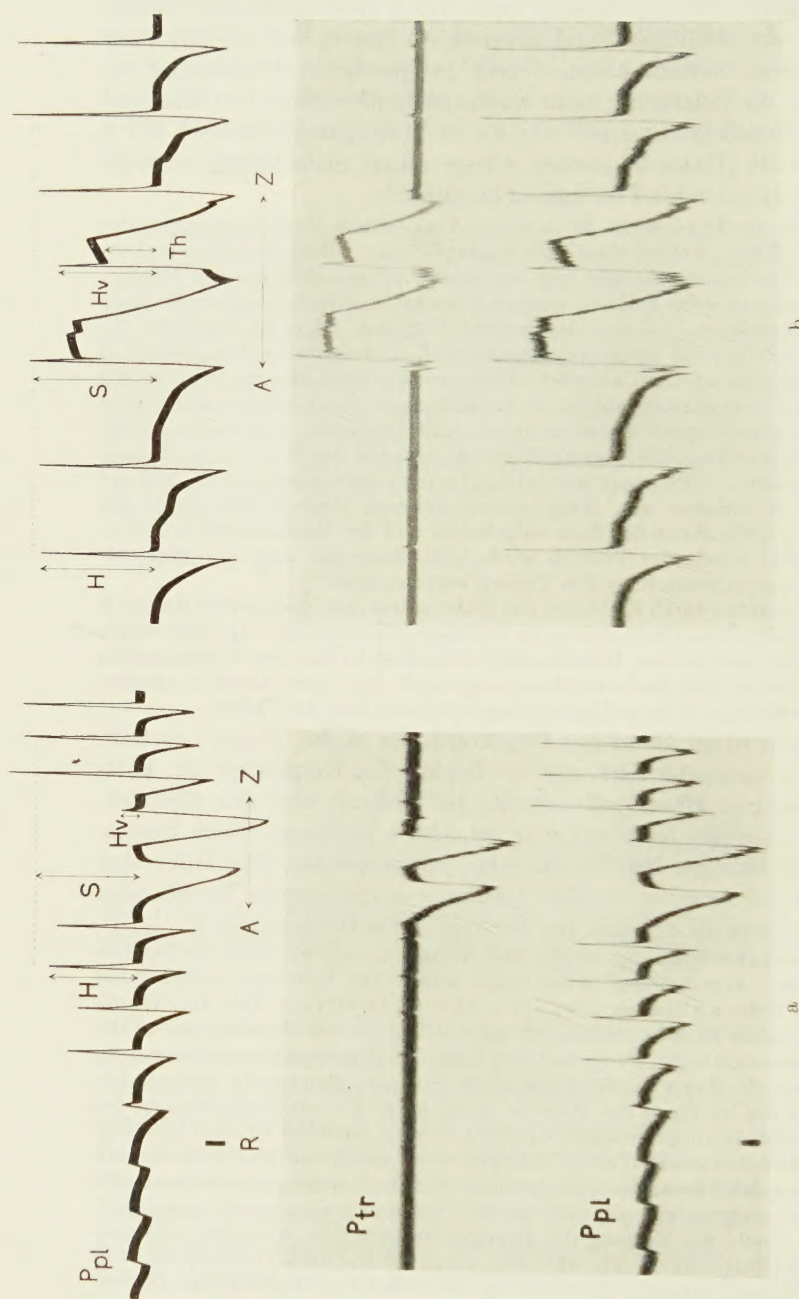


Abb. 2 zeigt ein Schema (oben) und ein Kurvenbild (unten) von je einem Hustenanfall mit Trachealverschluß in expiratorischer Atemruhelage (2a) bzw. in Inspirationsstellung des Thorax (2b). P_{tr} = Pleuradruk; P_{pl} = Trachealinnendruk; Ausschläge nach oben entsprechen in beiden Kurven einer Druckzunahme. R = Trachealreiz; H = normale Hustenstärke; $A-Z$ = Dauer des Trachealverschlusses; S = Sollwert (Mittelwert aus zwei dem Verschluß vorangehenden bzw. nachfolgenden Hustenstößen); H_v = Hustenstärke unter Trachealverschluß; Th = durch Verschluß erhöhter Pleuradruk (siehe Methode).

Der Einfluß des Trachealverschlusses auf die Hustenstärke wurde in folgender Weise ermittelt (s. Abb. 2): Die zwei Hustenstöße, welche dem Verschuß vorangingen, sowie die beiden ihm nachfolgenden wurden ausgemessen. Durch Interpolation aus diesen vier Hustenstößen ergab sich ein Sollwert («S»), der mit dem unter Verschuß effektiv gefundenen Wert («Hv») verglichen wurde. Den letzteren haben wir aus der *zweiten* Expiration unter Verschuß gewonnen, da die erste, wie wir später zeigen werden, in gewisser Hinsicht eine Sonderstellung einnimmt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind aus Tabelle 1 und an Hand eines typischen Beispiels aus Abb. 2 ersichtlich.

Bei der Hustenauslösung durch Trachealreiz erhielten wir Anfälle von regelmäßig aufeinanderfolgenden Hustenstößen, welche sich formal von dem durch Bifurkationsreiz erzeugten Husten nicht unterscheiden ließen. Auch die Reaktion auf Trachealverschuß darf bei Tracheal- und bei Bifurkationsreiz als gleich bezeichnet werden. Also kann die Verhinderung der Reizbewegung, wie sie unter normalen Verhältnissen bei Trachealverschuß zwangsläufig zustande kommt, nicht für die Hustenhemmung verantwortlich gemacht werden, da ja bei unserer Methode der Reizung eines isolierten Trachealstückes eine respiratorische Bewegung des reizenden Agens auf der Schleimhaut von allem Anfang an unmöglich war.

Trachealverschuß in expiratorischer Atemruhelage führt zu Hemmung des Hustenanfalles, und zwar – in Erweiterung früherer Versuche (2) – nicht nur dann, wenn der Husten von der Bifurcatio tracheae ausgelöst wird, sondern auch, wenn ausschließlich ein höher gelegener Teil der Trachea gereizt wird.

Anders ist dagegen das Verhalten des Hustens unter Trachealverschuß in Inspirationsstellung des Thorax. Der Anfall geht hier, im Gegensatz zur Hemmung bei Verschuß in expiratorischer Atemruhelage, ununterbrochen weiter. Die Hustenstöße scheinen sogar etwas stärker zu werden.

Diskussion

Das Phänomen der Adaptation einer afferenten Nervenendigung an einen konstanten Reiz ist bekannt. So soll z. B. ein Fremdkörper, der auf der Schleimhaut der Atemwege fixiert ist, weniger Hustenreiz verursachen, als einer, der ständig seine Lage wechselt (5). Ein solcher Lagewechsel kommt aber gerade beim Husten in ausgesprochener Weise zustande, und zwar auch bei der den einzelnen Hustenstößen vorangehenden, vertieften Inspiration. Bei Trachealverschuß dagegen wird ein reizendes Agens seine Position auf der Schleimhaut nicht mehr ändern. Damit wären die Voraussetzungen für eine Adaptation der Nervenendigungen gegeben. Immerhin ist zu bedenken, daß ein Trachealverschuß in expiratorischer Atemruhe-

Tabelle 1

Beeinflussung der Hustenstärke durch Trachealverschluß (Bewertung an Hand des Druckverlaufes in der Pleura). Die Hustenstärke ergibt sich aus der maximalen Höhe der Druckspitze über dem Normaldruck während der expiratorischen Atemruhe (Hv in Abb. 2; siehe Methode).

Tier Nr.	Verschluß in expiratorischer Atemruhelage			Verschluß in Inspirationsstellung		
	Sollwert in cm H ₂ O	Gefund. Wert in cm H ₂ O	Prozentuale Änderung	Sollwert in cm H ₂ O	Gefund. Wert in cm H ₂ O	Prozentuale Änderung
Trachealreiz						
1				24,5	58,0	+ 137%
3	8,0	0	— 100%	7,5	11,0	+ 45%
4	28,0	3,0	— 83%	15,5	30,0	+ 95%
6	23,5	0	— 100%	29,5	29,5	0%
7	8,5	0	— 100%			
8				10,5	18,5	+ 75%
9	13,5	2,0	— 85%	9,5	6,5	— 32%
10	7,5	0	— 100%	10,0	8,5	— 15%
11	9,0	0	— 100%			
13	28,0	3,5	— 88%	24,5	19,0	— 22%
14	26,5	7,0	— 73%	22,5	34,0	+ 51%
16	16,5	0	— 100%	15,5	21,5	+ 39%
Mittel:	17,0	1,0	— 93%	17,0	23,0	+ 37%
Bifurkationsreiz						
2	43,0	0	— 100%			
3				11,5	13,5	+ 17%
4	7,5	0	— 100%	16,0	20,5	+ 28%
5				13,5	16,0	+ 19%
7	24,0	0	— 100%	27,5	23,0	— 17%
9	12,5	0	— 100%			
10	22,0	3,0	— 86%	18,5	16,0	— 11%
12				11,5	13,0	+ 13%
13	19,0	0	— 100%	30,0	29,0	— 3%
14	24,5	6,5	— 74%	24,5	26,0	+ 7%
15	16,0	0	— 100%	15,5	20,5	+ 32%
16	21,5	0	— 100%	19,5	26,5	+ 35%
17	30,0	0	— 100%	22,0	24,0	+ 8%
Mittel:	21,0	1,5	— 93%	19,0	21,5	+ 12%

lage zu sofortiger Hustenhemmung führt. Schon der ersten Expiration unter Verschluß fehlen die Charakteristica des Hustens. Die verantwortlichen Nervenendigungen müßten also durch eine außerordentlich rasche Adaptationsfähigkeit ausgezeichnet sein.

Ein anderes Moment ist dadurch gegeben, daß bei der primären, tiefen Inspiration das reizende Agens immer weiter in den Tracheobronchialbaum

eindringt, auf seinem Wege immer wieder auf neue Nervenendigungen trifft und dieselben reizt. Dieser Vorgang muß zu einer Intensivierung des Gesamtreizes führen. Es wäre sogar denkbar, daß eine solche Reizausbreitung geradezu eine Voraussetzung für das Zustandekommen eines erfolgreichen Hustenstoßes bilden könnte. In diesem Zusammenhang könnte die Bifurcatio tracheae, welche als reflexogene Zone für Husten bekanntlich besonders hohe Empfindlichkeit aufweist (3, 5 u. a.), eine ganz spezielle Rolle spielen, indem die Fremdkörper, die während der Inspiration einwärts mitgerissen werden, dort sehr häufig aufprallen dürften.

Der in unserer Arbeit beschriebene Reizmodus, durch den das reizende Agens in einen konstanten, unbeeinflußbaren Kontakt mit der Schleimhaut eines von der Atmung ausgeschalteten Trachealstückes gebracht wird, muß die Adaptation der Reizempfänger in hohem Maße begünstigen. Gleichzeitig ist eine inspiratorische Ausdehnung des Reizes in die tieferen Luftwege unmöglich. Trotzdem hat der Trachealreiz Anfälle hervorgerufen, die sich in keiner Weise von dem durch Bifurkationsreiz erzeugten Husten unterscheiden. Dazu kommt, daß der Verschuß in Inspirationsstellung keine Hustenhemmung zur Folge hat. Demnach kann weder die Adaptation der Reizempfänger noch die verhinderte inspiratorische Reizausbreitung herangezogen werden, um das Phänomen der Unterbrechung eines Hustenanfalles durch Trachealverschuß in expiratorischer Atemruhelage zu erklären.

Damit treten per exclusionem jene Erklärungsmöglichkeiten wieder in den Vordergrund, die wir in der Einleitung unter Punkt 2 skizziert haben, nämlich hämodynamische Faktoren, reflektorische Faktoren u. a. Unter den letzteren wurde in einer früheren Mitteilung (2) eine eventuelle besondere Rolle der Dehnungsrezeptoren der Lunge erwogen. Da die damals geäußerte Vermutung durch unsere Untersuchungen eine weitere Stütze gewinnt, soll sie nochmals kurz dargelegt werden:

Die Entladungsfrequenz der Dehnungsrezeptoren steigt bekanntlich mit zunehmender Lungenentfaltung an, was dann reflektorisch zu einer Verstärkung der expiratorischen Tendenzen des Atmungszentrums führt. Sie ist um so ausgesprochener, je tiefer die Inspiration. Husten aber bedeutet in erster Linie verstärkte Expiration (1). Der funktionelle Zusammenhang zwischen der vertieften initialen Inspiration und dem Hustenstoß könnte darin gesehen werden, daß vielleicht erst eine besonders hohe Entladungsfrequenz der Dehnungsrezeptoren das Atmungszentrum zu der für den Husten erforderlichen, starken expiratorischen Anstrengung befähigt. Jedenfalls wären nach dieser Auffassung unsere Befunde, wonach ein Hustenanfall unter Verschuß in expiratorischer Atemruhelage aufhört, bei Verschuß in Inspirationsstellung des Thorax dagegen weitergeht, zwanglos erklärt. Wenn dies zwar auch noch kein eigentlicher Beweis dafür ist, daß der Trachealverschuß in expiratorischer Atemruhelage wegen der damit ver-

bundenen, relativ geringen Dehnungsrezeptorenaktivität ein weiteres Husten verunmöglicht, so deutet es doch stark in dieser Richtung.

Wenn wir die Aktivität der Dehnungsrezeptoren als das entscheidende Moment bei der initialen Lungenvolumenvergrößerung ansehen, so taucht eine weitere Frage auf: Ist für das Zustandekommen eines Hustenstoßes wichtig, daß die Dehnungsrezeptorenaktivität vorher stark *zunimmt* (dynamische Rolle der Dehnungsrezeptoren), oder ist einfach eine *Mindestaktivität* erforderlich (statische Rolle der Dehnungsrezeptoren), wobei diese Mindestaktivität offenbar deutlich über derjenigen liegen mußte, die in expiratorischer Atemruhelage vorhanden ist. Aufschluß über diese Frage kann man dadurch erhalten, daß man bei Verschuß in Inspirationsstellung des Thorax den effektiven Wert des zweiten Expirationsstoßes nach Verschuß («Hv») mit dem des ersten vergleicht. Die erste Expiration unter Verschuß stellt ja insofern einen Sonderfall dar, als die unmittelbar vorangehende Inspiration noch ungestört abläuft. Wenn ein genügender *Zuwachs* an Dehnungsrezeptorenaktivität die Voraussetzung für einen Hustenstoß darstellte, so müßte der erste Hustenstoß unter Verschuß bedeutend stärker sein als der zweite. Der Vergleich der beiden hat aber keinen Unterschied ergeben. Die Druckspitzen der ersten und der zweiten Expiration erreichen im Mittel die gleiche Höhe. Demnach würde, im Gegensatz zu der Rolle, welche die Dehnungsrezeptoren bei der Normalatmung zu spielen scheinen (Lit. 1), das Vorhandensein einer gewissen minimalen Dehnungsrezeptorenaktivität für das Entstehen eines effektiven Hustenstoßes wichtiger sein.

Zusammenfassung

An Katzen wurde untersucht, was letzten Endes schuld daran ist, daß ein Hustenanfall unterdrückt wird, wenn man die Trachea in expiratorischer Atemruhelage verschließt. Die Ruhigstellung, die ein auf der Schleimhaut der Atemwege befindlicher Reizkörper durch den Trachealverschuß zwangsläufig erfährt (fehlende Luftbewegung), konnte als Ursache sicher ausgeschlossen werden.

Wenn die Trachea in Inspirationsstellung des Thorax verschlossen wird, so geht der Hustenanfall weiter.

Die mögliche Bedeutung der pulmonalen Dehnungsrezeptoren für den Hustenakt wird diskutiert.

Summary

Investigations were undertaken to determine the mechanism by which coughing is suppressed in cats by tracheal occlusion during the expiratory resting phase of respiration. Definitely eliminated as a factor was the immobilization of irritating foreign bodies on the mucous membranes due to cessation of air movements following occlusion of the trachea.

Coughing is not affected if the trachea is occluded when the thorax is in its inspiratory position.

The possible role of the pulmonary stretch receptors for the act of coughing is discussed.

Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. K. Bucher ausgeführt.

1. *Bucher K.*: Die reflektorische Beeinflussung der Lungenatmung. Springer-Verlag, Wien 1952.
2. *Bucher K.* und *Jacot C.*: Zum Mechanismus des Hustens. *Helv. Physiol. Acta* **9**, 454–462 (1951).
3. *Koths O.*: Experimentelle Untersuchungen über den Husten. *Virchows Arch.* **60**, 191–216 (1874).
4. *Kroepfli P.*: Über das Verhalten einiger Atmungsgrößen beim Husten. *Helv. Physiol. Acta* **8**, 33–42 (1950).
5. *Larsell O.* and *Burget G. E.*: The effects of Mechanical and Chemical Stimulation of the Tracheo-Bronchial Mucous Membrane. *Amer. J. Physiol.* **70**, 311–321 (1924).

